

University of Groningen

Kiezen onder druk

Kampinga, H.H.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2003

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Kampinga, H. H. (2003). *Kiezen onder druk*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Kiezen onder druk



Harm H. Kampinga

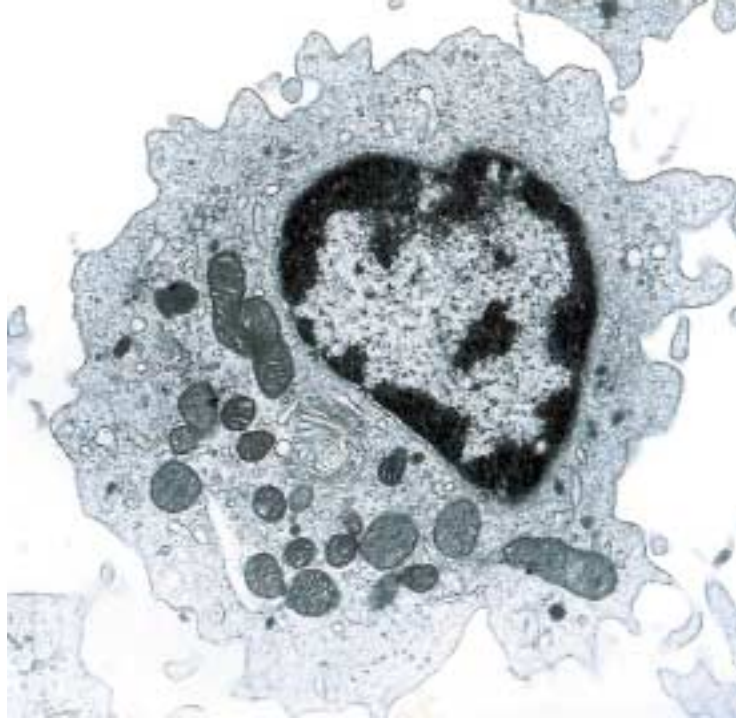
Kiezen onder druk

REDE

Uitgesproken bij de officiële aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Celbiologie, in het bijzonder de Straling en Stress Celbiologie
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op dinsdag 18 maart 2003

door

Dr. H.H. Kampinga



Met dank aan prof. dr. E.G.E. de Vries voor haar kritische lezing en dr. M.J.M. Tuijl voor zijn taalkundige correcties van dit manuscript, dr. F.A. Salomons en drs. H.M.J. Hut voor het aanleveren van confocale beelden en dr. J.J.L. van der Want voor het aanleveren van electronenmicroscopische beelden.

VOOR MIJN OUDERS

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren,

Wanneer ik u vraag wanneer u uw beste prestaties levert, zullen sommigen wellicht een antwoord geven als: "Wanneer een deadline nadert", of: "Als iets belangrijks op het spel staat", of: "Als er veel mensen kijken". Toch is er ook een grote groep mensen die juist onder diezelfde omstandigheden dichtklapt, fouten maakt, faalt. Al dan niet onder druk kunnen presteren vertelt veel over mensen. Ook de manier waarop keuzes onder druk gemaakt worden is vaak veelzeggend. Waar de een vooral pragmatisch wordt, snel en handelend optredend zonder al te veel te theoretiseren over mogelijke risico's, reageert een ander gevoelsmatig, niet op ratio en feiten gebaseerd en weer een ander opportunistisch, zonder bepaalde beginselen en alleen erop uit zo gunstig mogelijk uit de veranderde situatie te komen of men kiest zelfs strategisch, puur gericht op het eigen behoud, zonodig ten koste van anderen. Kiezen is moeilijk, zeker onder druk; de wijze van afweging is bepalend voor de kans op succes en risico. Kijken naar dit "kiezen onder druk" en het gevolg van gemaakte keuzes is daarmee leerzaam omdat het vertelt over de grenzen van het kunnen.

5

Toen ik in 1999, twee jaar voor mijn benoeming, een naam moest bedenken voor de groep waaraan ik binnen de disciplinegroep Celbiologie leiding mocht gaan geven, waren het pragmatische overwegingen die de keuze op "Straling en Stress Celbiologie" hebben bepaald. Onze groep kwam voort uit de sectie Radiobiologie die lange tijd onderdeel van de klinische vakgroep, later disciplinegroep, Stralingswetenschappen had uitgemaakt. Hierin werd vooral samengewerkt met de sectie Radiotherapie en werd onderzoek gedaan naar de biologische effecten van straling op cellen en weefsels met als doel het verbeteren van het gebruik van straling bij de behandeling van kanker. Het was dus duidelijk dat het begrip "straling" in de naam zichtbaar moest worden, alleen dekte dat niet meer de lading van het onderzoek gedaan binnen de groep, waar inmiddels ook aan reacties van cellen op andere vormen van stress werd gewerkt. Hoewel "celstressbiologie" dus waarschijnlijk de inhoudelijk beste keuze was geweest (waarbij straling als een van de vormen van stress kan worden gezien), werd pragmatisch gekozen voor "Straling en Stress Celbiologie", om zo de relatie met de Radiotherapie naar buiten toe zichtbaar te maken en zonder ons vooraf al te druk te hebben gemaakt over het risico dat niemand deze mondvul zonder stotteren uit zijn/haar keel zou kunnen krijgen.

Waarom "Kiezen onder druk" als titel voor deze inaugurele rede, waarin wordt verwacht dat de hoogleraar het publiek iets vertelt over zijn/haar vakgebied en plannen ontvouwt die hij/zij met betrekking tot het doen van onderzoek en het geven van onderwijs heeft. De leeropdracht die mij door de de universiteit is opgedragen en zoals ik die heb aanvaard, luidt:

"Het doen van onderzoek en geven van onderwijs in de celbiologie, in het bijzonder in de celbiologische consequenties van straling en stress."

Zoals men de mens goed kan leren kennen wanneer hij/zij onder druk staat, zo is het ook met cellen. Cellen staan vrijwel constant onder grote druk; zowel van binnenuit als van buitenaf wordt er constant van cellen gevraagd om keuzes te maken. Bij veel ziektebeelden is er sprake van te veel druk of van foute keuzes die cellen onder druk maken, waardoor cellen ontspreiden (kanker) of langzamerhand hun functie of integriteit

verliezen. Anderzijds is het toedienen van cellulaire stress, bijvoorbeeld in de vorm van straling of chemotherapie, een manier om ziektes te bestrijden. Het bestuderen van de cellulaire stressrespons geeft dus niet alleen elementair inzicht in de regulatie van cellulaire processen, maar ook in het ontstaan van verschillende ziektebeelden en geeft daarnaast informatie over de mogelijkheid van cellen om op therapieën te reageren. Ik zal dit aan de hand van drie voorbeelden uit ons eigen werk illustreren.

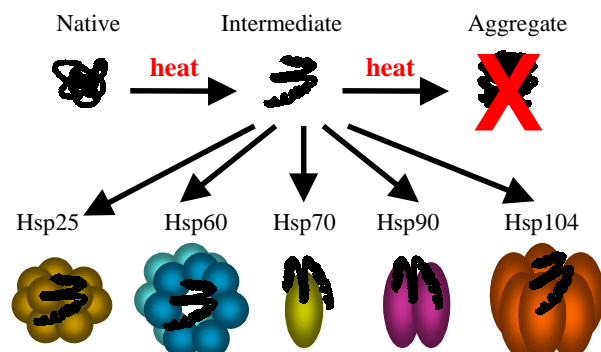
1. KIEZEN ONDER DRUK: LESSEN VAN CELLEN

Treedt u allereerst met mij binnen in de zoogdiercel, ons voornaamste studieobject. Deze zoogdiercellen worden omgeven door een membraan die zorg draagt voor selectieve opname en afgifte van stoffen. In de cel gekomen, komt u een aantal gespecialiseerde organellen tegen, elk met een bepaalde taak. Zo onderscheiden we onder andere de mitochondriën (de energiecentrales van de cel), de ribosomen (verantwoordelijk voor de productie van eiwitten), de lysosomen (voor de afvalverwerking) en het endoplasmatisch reticulum en Golgi-apparaat (verantwoordelijk voor het maken van en het transport van exportproducten, eiwitten uit de cel). Vervolgens zien we nog een groot organel, de celkern, het hart van de cel met daarbinnen de nucleolus, een organel dat we straks ook nog tegenkomen, de fabriek waarin de ribosomen van de cel worden gemaakt.

In die celkern zit het zogenaamde chromatine met de vingerafdruk van elke individu, het DNA waarvan de structuur precies 50 jaar geleden werd opgehelderd door Watson & Crick. Het DNA: een lange rij van 4.000.000.000 van vier soorten basen aangeduid met de letters A, T, G en C, die uw en mijn gezicht, onze verschijning, bepalen. Het ontrafelen van de verschillende genomen, de volledige DNA-sequenties van een aantal modelorganismen, met als kroon de sequentie van het menselijk genoom in 2001, is van onschatbare waarde voor de wetenschap: een geweldige bron van informatie. Een boek van vele meters dik dat echter door ons, wetenschappers, tot nu toe slechts voor een zeer klein deel is ontcijferd en waarvan het verhaal in zijn geheel alleen door de cel zelf kan worden gelezen en wordt begrepen. Ik denk dat daarom nu meer dan ooit het tijdperk van de Celbiologie is aangebroken, waarin we bladzijde voor bladzijde de geheimen van dit boek mogen gaan ontrafelen en dat de Celbiologie dus een prachtige tijd tegemoet gaat.

a) Kiezen onder druk: hergebruiken of weggooien?

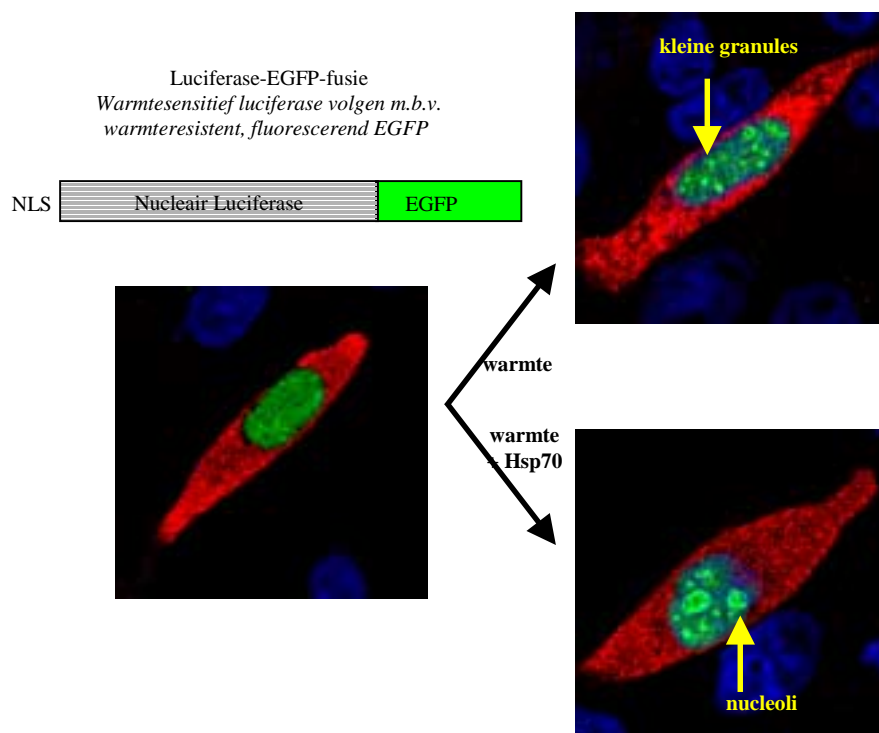
Een van de oudste vormen van cellulaire stress in de evolutie is temperatuur. Temperatuurverhogingen en verschillende andere vormen van stress kunnen ertoe leiden dat eiwitten (partieel) ontvouwen waardoor plakkerige (hydrofobe) delen naar buiten steken, met als gevolg dat ze gaan samenklonteren en cellulaire functies gaan belemmeren. Het is al sinds de jaren 1960-1970 bekend dat temperatuurverhoging tot een toename van zogenaamde Hitte Schok Eiwitten ofwel "Heat Shock Proteins" leidt^{1,2}. Deze eiwitten kunnen als een soort



Figuur 1: Heat Shock Proteins (Hsp: moleculaire chaperonnes) beschermen cellen tegen ongewenste aggregatie van onjuist gevouwen eiwitten.

“bodyguards” voor naakte, ontvouwen eiwitten worden beschouwd, zoals die tijdens temperatuurverhogingen ontstaan. De verhoogde aanmaak van Heat Shock Proteins is een gewenste aanpassing op de ontstane druk in de cel. Heat Shock Proteins kunnen aan ontvouwen eiwitten binden en zo de ongewenste samenklontering voorkomen (figuur 1). De cel maakt, naast het aanmaken van Heat Shock Proteins, echter ook nog een andere keuze: de synthese van andere nieuwe eiwitten wordt onder warmtecondities grotendeels stilgelegd: geen nieuwe dingen maken als ze direct weer kapot kunnen gaan; niet dweilen met de kraan open!

Middels fundamenteel onderzoek in vitro, in reageerbuizen, is ondertussen veel bekend over de manier waarop deze Heat Shock Proteins hun functie uitvoeren en hoe ze hierbij door helpers, zogeheten co-chaperonnes, geholpen en gereguleerd worden³. Hoe dit alles precies in intacte cellen werkt, was en is echter nog steeds niet opgehelderd. Er bleven onder andere vragen zoals waar de Heat Shock Proteins met hun gebonden substraten tijdens de stress heen moeten. Loslaten zou immers opnieuw tot ontvouwing en aggregatie leiden. Anderzijds zou blijven vasthouden betekenen dat de voorraad Heat Shock Proteins bij voortdurende stress snel opraakt, waardoor uiteindelijk alsnog ongewenste eiwit-aggregatie zou kunnen ontstaan. Verder rees de vraag wat de cel met de ontvouwen eiwitten doet nadat de stress is afgelopen: hergebruiken of afbreken?



Figuur 2: Ontvouwen eiwitten worden door Hsp70 tijdens de stress naar de nucleolus getransporteerd om van daaruit na afloop van de stress weer te worden hervouwen.

De benadering die door ons werd gekozen om deze vragen te bestuderen, was als volgt. We brachten het eiwit luciferase van de vuurvlieg in de celkern van dierlijke cellen tot expressie. Dit eiwit ontvouwt en aggregaat gemakkelijk bij lichte temperatuurverhogingen. Dit eiwit werd daarnaast met een groen fluorescerend eiwit van

een kwal gefuseerd, een eiwit dat erg temperatuurstabiel is en waarmee men zo in levende cellen naar het luciferase kan kijken. Wat werd gevonden, is dat wanneer de cel werd verwarmd, het luciferase-GFP in kleine klontjes (aggregaten) terechtkwam. Echter, in cellen waarin extra Heat Shock Proteins waren ingebracht (in dit geval Hsp70, een van de meest bestudeerde leden van de Heat Shock Protein-familie), werden veel minder van deze kleine klontjes gevonden en bleek het luciferase-GFP naar de nucleoli, de eerder genoemde kernlichaampjes in de celkern, te worden getransporteerd (figuur 2). De cel met extra Hsp70 blijkt onder druk heel pragmatisch te kiezen voor het opslaan van ontvouwen eiwitten in nucleoli, waardoor zij haar Heat Shock Proteins gedurende stress opnieuw kan gebruiken om andere eiwitten van aggregatie te redden. Biochemische en andere experimenten lieten vervolgens zien dat in cellen met Hsp70 het luciferase na de stress weer van de nucleolus naar de celkern terugkeerde en weer actief werd: de nucleolus bleek dus een opslagplek voor recycling⁴. Recent onderzoek wijst erop dat ook het ontstaan van de kleine foci wellicht niet random is, maar mogelijk gekoppeld is aan de activiteit van een ander Heat Shock Eiwit, het Hsp25, waarmee opnieuw ongewenste aggregatie wordt voorkomen, maar waarbij het erop lijkt (en dit zijn voorlopige gegevens) dat in dit geval het luciferase na de stress niet wordt hervouwen en hergebruikt, maar wordt afgebroken.

Een fascinerend systeem, waarbij de cel niet zomaar onder de stress wenst te bezwijken, zaken even durft stil te leggen (normale activiteiten), zich versterkt (maakt Heat Shock Proteins) en ook durft te kiezen tussen wat weg moet en wat moet worden behouden.

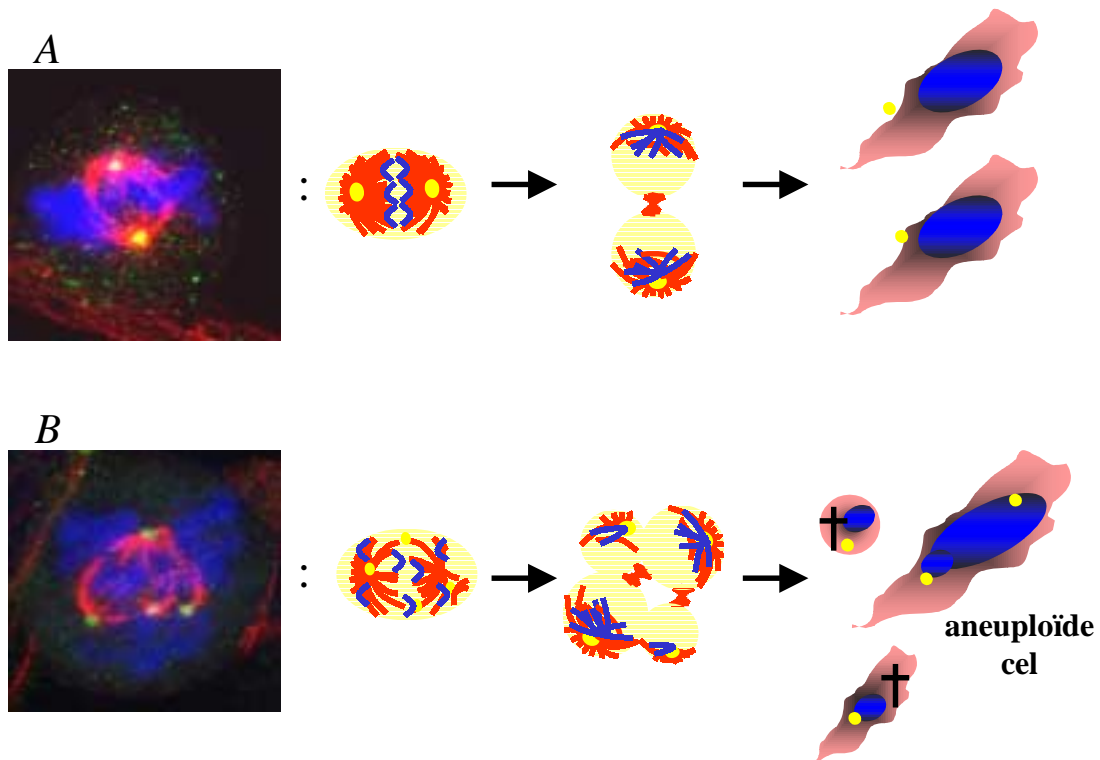
Wat is de mogelijke (medische) relevantie van dit alles, zult u zich wellicht afvragen? Hoewel deze vraag m.i. binnen deze Faculteit en ook daarbuiten te vaak wordt gesteld – *kennis van fundamentele processen, fundamenteel onderzoek hoeft niet altijd direct in maatschappelijke of medische toepassingen te worden vertaald* - wil ik deze vraag hier toch wel beantwoorden. Dit vooral ook omdat het illustreert hoe fundamenteel onderzoek op den duur soms verrassende implicaties kan hebben. Reeds lange tijd kennen we een aantal neurodegeneratieve ziektes, ziektes die langzaam tot afbraak van de hersenen leiden, die worden aangeduid als eiwitmisvouwingsziektes⁵. Bij deze ziektes, waartoe o.a. de ziekte van Huntington, de ziekte van Alzheimer en ook de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (de menselijke vorm van de gekkekoeienziekte) behoren, ontstaan om verschillende redenen in en buiten de cel eiwitaggregaten, waarvan wordt gedacht dat ze uiteindelijk tot verlies van functie van de aangedane hersencellen leiden. De fundamentele kennis over de functies van Heat Shock Proteins leidde ertoe dat onderzoekers in de Neurobiologie en Celstressbiologie bij elkaar kwamen. Zij vonden al snel dat Hsp in dezelfde aggregaten aanwezig waren en dat in verschillende cel- en diermodellen Heat Shock Proteins de progressie van deze ziektebeelden konden vertragen⁶. Zonder direct al te grote verwachtingen te willen wekken, duiden deze gegevens erop dat het de moeite waard is om naar middelen te zoeken die in staat zijn de niveaus van Heat Shock Proteins, als remmers van deze ziekteprocessen, in cellen te verhogen. Dat dit echter verantwoord en met geduld en beleid moet gebeuren, blijkt uit een mogelijke andere rol van Heat Shock Proteins. Vrijwel alle tumorcellen blijken namelijk hun expressieniveaus van Heat Shock Proteins te hebben verhoogd⁷. Zonder dit verder toe te lichten, wijzen gegevens erop dat verhoging van Heat Shock Proteins weliswaar niet verantwoordelijk is voor het ontstaan van kanker, maar wellicht wel een noodzakelijke voorwaarde voor de kankercel zou zijn om in leven te kunnen blijven. Hiermee zouden Heat Shock Proteins dus een doelwit voor een antikankertherapie kunnen vormen waarbij men, in tegenstelling tot bij de neurodegeneratieve ziektes, in de tumorcel de niveaus selectief zou willen verlagen.

Moeilijke, maar uitdagende keuzes, die vragen om meer fundamenteel inzicht in de functie en regulatie van de Heat Shock Proteins.

b) Keuze bij DNA-druk: hollen of stilstaan?

Het tweede voorbeeld van keuzes die cellen onder druk maken, heeft betrekking op de reactie van cellen op beschadigingen van het DNA. In projecten uitgevoerd in mijn groep, in de sectie geleid door Ody Sibon, wordt gewerkt aan het centrosoom, een organel dat ik nog niet eerder noemde en dat betrokken is bij het reguleren van het verdelen van de chromosomen (het DNA) wanneer een cel zich in twee dochtercellen deelt. Hierbij wordt het door de cel verdubbelde DNA naar het centrum van de cel gebracht en groeien er vanuit deze twee centrosomen spoeldraden naar de chromosomen die wanneer ze vastzitten aan alle chromosomen, als katrollen het DNA naar zich toetrekken waarna insnoering plaatsvindt en er twee dochtercellen met beide evenveel DNA ontstaan.

Bij fundamenteel onderzoek dat Sibon in de Verenigde Staten aan de fruitvlieg deed, ontdekte ze dat wanneer embryocellen van de fruitvlieg in de aanwezigheid van beschadigd DNA met de celdeling beginnen, de centrosomen verdwijnen waardoor de celdeling niet kan worden afgemaakt. Hiermee wordt elegant voorkomen dat cellen met beschadigd DNA zich vermenigvuldigen⁸. Met die gegevens kwam Sibon naar Groningen en vroeg zich, met ons, af of deze centrosomale inactivatie ook in zoogdiercellen aanwezig was. Wat echter bleek, was dat wanneer zoogdiercellen met DNA-schade aan de mitose begonnen (iets wat ze overigens zelden doen!), de centrosomen niet verdwenen, maar uiteenvielen. Hierdoor onstonden meer dan twee spindelpolen en van daaruit meer dan twee spindels (katrollen), met als gevolg een foute verdeling van het DNA over vaak meer dan twee dochtercellen, met dus ofwel te weinig ofwel te veel DNA: aneuploidie (figuur 3)⁹.



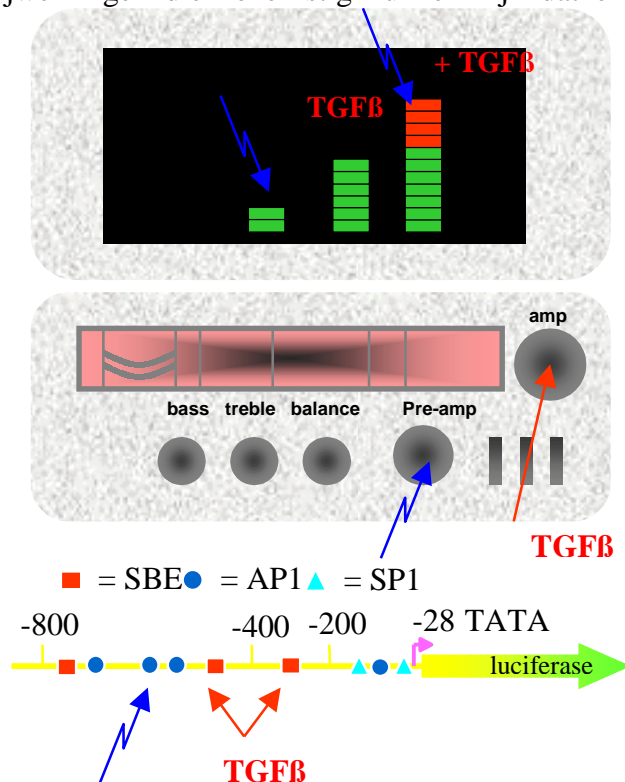
Figuur 3: A: Cel in mitose met twee centrosomen (geel: γ -tubuline), spoeldraden (rood: α -tubuline) en intact DNA (blauw: DAPI) op de metafaseplaat. Schematisch is aangegeven hoe een dergelijke cel in twee dochtercellen met identieke hoeveelheden zal delen. B: Cel in mitose gegaan met beschadigd DNA, waarna de centrosomen zijn gefragmenteerd en er een multipolaire spindel is ontstaan die tot ongelijke verdeling van DNA over meerdere dochtercellen zal leiden. De meeste cellen zullen hiervan doodgaan; enkele kunnen zich mogelijk tot aneuploïde cel ontwikkelen.

Meestal betekent deze aneuploidie het einde, de dood voor de cel, maar in een enkel geval zal er een cel blijven leven en dit is bepaald niet ongevaarlijk. Aneuploidie is namelijk een kenmerk van veel tumorcellen, met name in vergevorderde aggresieve en soms therapieresistente tumoren. Recente gegevens uit de literatuur hebben aangegeven dat in tumorcellen vaak te veel centrosomen worden aangetroffen, maar de link met aneuploidie, vooral wat betreft oorzaak en gevolg, was tot voor kort obscuur¹⁰. De gegevens van Sibons sectie in mijn groep geven inzicht in een mogelijk verloop van deze processen: het verlies van controle over de aanvang van celdeling in cellen met DNA-schade is een van de vroege, cruciale stappen in de ontwikkeling van kanker, met als gevolg genetische instabiliteit (aneuploidie) veroorzaakt door centrosomale defecten tijdens de celdeling, waardoor tumorcellen steeds aggresiever kunnen worden. Onder druk blijven hollen in plaats van stilstaan heeft dus desastreuze gevolgen!

c) Kiezen onder druk: reageren en overreageren.

Het derde en laatste voorbeeld dat ik met u wilde bespreken m.b.t. de reacties van cellen onder druk, begint in feite in de kliniek. Het betreft onderzoek dat in het verleden is geïnitieerd door prof. dr. Ton Konings op het gebied van reacties van gezonde weefsels op bestraling. Dit onderzoek vindt in nauw samenspel met de afdeling Radiotherapie plaats en wordt momenteel geleid door Rob Coppes, aangesteld bij die Radiotherapie en gedetacheerd in mijn groep.

De radiotherapeutische behandeling van mensen met kanker heeft, naast de verhoopde antitumorwerking, soms ook bijwerkingen die zo ernstig kunnen zijn dat er onvoldoende straling voor een goede kans op tumorgenezing kan worden gegeven. Juist bij bestralingen in het gebied rondom de longen is dit soms het geval en kan er, bij de behandeling van borst- en longtumoren, longfibrose ontstaan. Dit komt doordat de benodigde wondgenezing na bestraling doorslaat en in plaats van herstel tot functioneel longweefsel wordt weefsel gevormd dat met “wild vlees”, het littekenweefsel op de huid na een diepe snijwond, te vergelijken is. Voor de patiënt betekent dit verlies van ademhalingscapaciteit en in ernstige gevallen kan dit zelfs tot de dood leiden. Waarnemingen uit de kliniek duiden erop dat het optreden van deze overreactie mogelijk samenhangt met het type tumor en de stof, het cytokine TGF β , die de tumor zou produceren. Een grote hoeveelheid TGF β zou, in combinatie met de bestraling, tot een overreactie leiden waarbij de normale wondheling naar fibrose doorschiet¹¹. Deze hypothese wordt in samenwerking met de kliniek onderzocht, maar dit is een lastig type



Figuur 4: TGF β en straling activeren beide promotoractiviteit van genen (hier afgebeeld PAI-1-promotor) die bij wondheling betrokken zijn. De combinatie van beide leidt tot zeer hoge promotor activiteit (overreactie), vermoedelijk via inductie van verschillende promotorgebieden (straling via AP1; TGF β via SBE).

onderzoek omdat er bij patiënten nu eenmaal meerdere variabelen zijn, waardoor moeilijk eenduidige oorzaken zijn aan te wijzen. Daarom zijn we daarnaast terug naar het lab gegaan en hebben onderzocht hoe straling en TGF β de promotor, lees de volumeknop, van genen betrokken bij het proces van wondheling activeren. Onder druk van straling worden deze genen op een bescheiden manier geactiveerd. Ook het TGF β activeert deze promotor en zelfs sterker dan straling. Wanneer echter cellen tegelijk aan zowel TGF β als aan straling worden blootgesteld, is deze reactie zeer heftig en meer dan de optelsom van de individuele reacties op straling en TGF β alléén (figuur 4). Nader inzoomend op de promotor blijkt dat er verschillende promotorsequenties (lees volumeknoppen) op dit gebied zitten. Ons recente onderzoek laat zien dat TGF β en straling op verschillende promotorsequenties aangrijpen, hetgeen betekent dat er via twee verschillende routes (de cellulaire telefoon) tegelijk wordt geroepen dat er stress is. Gevolg: paniek!

Deze data verklaren mogelijk niet alleen de gesuggereerde overreactie van patiënten op straling wanneer er veel TGF β aanwezig is, maar geven tegelijkertijd richting aan het onderzoek om deze overreactie tegen te gaan.

Samenvattend: wat ik u tot dusver heb verteld met betrekking tot het doen van onderzoek naar de keuzes van cellen onder druk, is dat:

- De cel beslist om onder druk stil te staan en niet door te hollen .
- De cel durft te kiezen tussen wat zij wenst weg te gooien en wat zij wenst te bewaren voor later hergebruik
- Goede reacties door signalen uit een foute hoek kunnen worden verstoord waardoor er teveel van hetzelfde gebeurt en er onbalans (overreactie) ontstaat.

Het onderzoek van mijn groep zal zich voor de toekomst erop richten meer van deze lessen van cellen onder druk te ontrafelen en waar mogelijk te vertalen naar de kliniek. Het onderzoek aan Heat Shock Proteins zal zich richten op het begrijpen van keuzes tussen afbreken en hervouwen en we zullen deze kennis bij kanker, neurodegeneratieve ziektes, cardiovasculaire ziektes (specifiek boezemfibrilleren) en veroudering trachten toe te passen. Verder zal het fundamenteel onderzoek naar de controle op celdeling, genetische stabiliteit en centrosoomregulatie worden gecontinueerd en uitgebreid, onder meer door het uitvoeren van nieuwe, gerichte screens in de fruitvlieg, waarmee we nieuwe genen hopen te identificeren die bij deze processen betrokken zijn. Ten slotte zal, naast de gezamenlijke onderzoeksprogramma's met de Radiotherapie naar verhoogde precisie van bestraling en de consequenties hiervan, dit translationeel onderzoek door ons met celbiologische benaderingen verder worden ondersteund, bijvoorbeeld met het recentelijk gestarte samenwerkingsproject met de Gerald de Haan en Piet Wierenga van de Stamcelbiologie waarbij met beenmergstamcellen zal worden getracht door straling beschadigd gezond weefsel te herstellen.

Wat ik in de rest van deze rede zou willen doen, is met u aan de hand van bovenstaande cellulaire lessen allereerst even stilstaan bij het Onderwijs in de Medische Wetenschappen in Nederland en met name hier in Groningen, om daarna kort nog enkele woorden te zeggen over de organisatie en positie van wetenschappelijk onderzoek.

2. KIEZEN ONDER DRUK: KWANTITEIT, KWALITEIT EN DIFFERENTIATIE

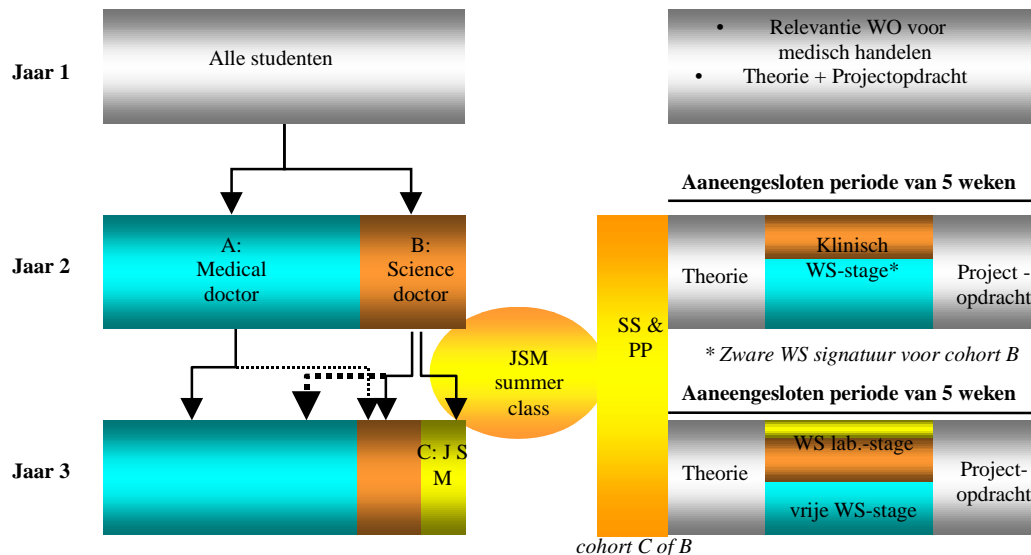
12

Het zal u niet ontgaan zijn: er is een enorm tekort aan artsen in Nederland. Te lange wachtlijsten en gebrekkige weekenddiensten van huisartsen staan hoog op de politieke agenda. Er wordt daarom op de Medische faculteiten in Nederland grote druk uitgeoefend om meer artsen op te leiden. Dat dit grote consequenties voor de organisatie en wellicht ook de inhoud van het onderwijs aan de Medische faculteit heeft, is evident. Naast de zorg om kwantiteit is er echter ook zorg om de kwaliteit van de arts, een zorg die juist door de vraag om kwantiteit wel eens onder druk kan komen te staan. De herhaalde discussies over de opleiding in de Medische Wetenschappen als zijnde een “beroepsopleiding” en de recent gelanceerde ideeën over de “HBO-arts” vragen om een kritisch achteromkijken naar het academische gehalte van de bestaande medische opleidingen (C2000 in Groningen) om vandaar uit de goede keuzes voor het nieuwe curriculum (G2010) te maken, een curriculum waaraan momenteel hard wordt gewerkt.

Als lid van de commissie Wetenschap en Beroep (WEB) ben ik de laatste jaren uitgebreid met vrijwel alle aspecten van de wetenschappelijke lijn in C2000 in aanraking gekomen en heb ik ontdekt dat er in C2000 in het opleiden van de arts wat betreft het begrijpen en doen van wetenschappelijk onderzoek feitelijk vanaf het begin (te) weinig tijd en kwaliteit geïnvesteerd is. Verdieping in wetenschap en verrijking op dat gebied waren tijdens de eerste drie jaren (de toekomstige bachelorfase) vrijwel alleen via extracurriculaire activiteiten mogelijk, voornamelijk georganiseerd door of vanuit de Junior Scientific Masterclass (JSM), het prachtige ideeëngoed van prof. dr. H. The, waar ik tot mijn grote genoegen nu een paar jaar aan heb mogen meewerken. In de laatste drie jaren van C2000 (de toekomstige masterfase) waren voor wetenschap een magere 26 weken gereserveerd, waarvan veelal slechts het minimale vereiste aantal van 13 weken daadwerkelijk aan het doen van wetenschappelijk onderzoek werd besteed en waarvan de kwaliteit dan ook regelmatig beperkt was. Hoewel in de plannen voor G2010 aanvankelijk meer intracurriculaire ruimte voor wetenschappelijke vorming leek te zijn ingeruimd, lijkt deze opnieuw in de verdrukking te komen. Zowel de behoefte die er bij een niet geringe groep studenten bestaat om zich op wetenschappelijk gebied (meer) te verrijken, alsook de noodzaak om tenminste een deel van de studenten niet alleen tot goede arts op te leiden maar ook tot goede klinische wetenschappers (onze toekomstige medische leiders) te laten ontpoppen die klinische problemen naar fundamentele vragen in het laboratorium en terug weten te vertalen, vraagt echter om meer structurele, intracurriculaire aandacht en tijd voor wetenschap en wetenschappelijke vorming. Dit zal echter ook een verzwaring van de studie betekenen en gezien de druk op de aantallen vraagt dit dus om enige vorm van differentiatie. Het voorstel dat ik met betrekking tot de wetenschappelijke vorming voor G2010 zou willen doen, is een verdere uitwerking van de JSM-gedachte en voorziet vergeleken met C2000 tijdens de bachelorfase in een beter gestructureerde en beter herkenbare lijn “wetenschappelijk vorming” voor *alle* studenten, met mogelijkheden tot differentiatie en verdieping in zowel bachelorfase als masterfase voor een deelgroep.

Voor de bachelorfase in G2010 zijn inmiddels al globale plannen met betrekking tot wetenschappelijke vorming (vooral jaar 1) gemaakt. In G2010 zal er allereerst, en tot mijn genoegen beter dan in het huidige curriculum C2000, naar worden gestreefd om wetenschap en wetenschappelijk denken meer expliciet te laten worden in colleges, tutoropdrachten en in klinisch redeneren. In jaar 1 wordt verder, en dit plan ondersteun ik, voor alle studenten hetzelfde programma wetenschappelijke vorming aangeboden, met

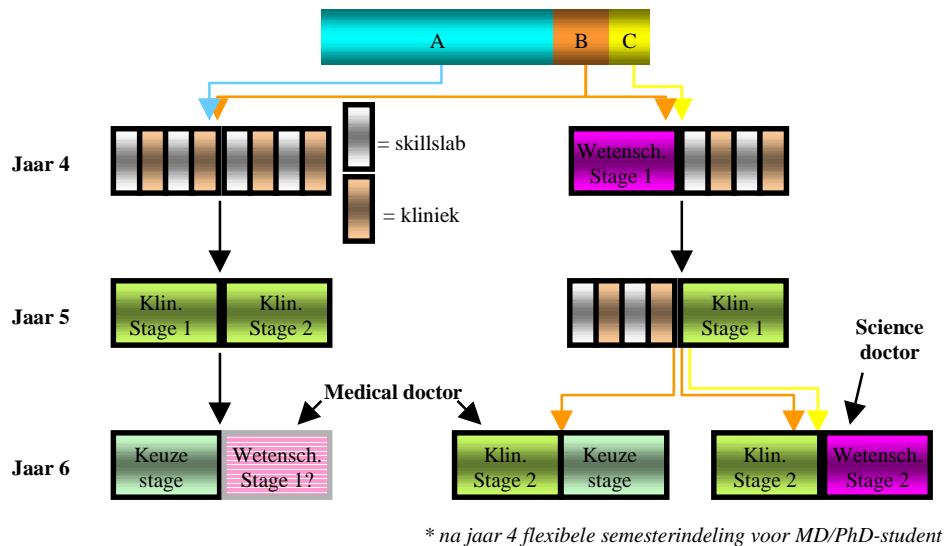
enthousiasmering voor onderzoek en het aanleren van het besef van de relevantie van onderzoek voor medisch denken en handelen als belangrijkste doelen. In jaar 2 en volgende moet m.i. direct differentiatie worden mogelijk gemaakt, zodat goede studenten die hierin geïnteresseerd zijn, de kans krijgen in een programma met een zwaardere



Figuur 5: Voorstel m.b.t. wetenschappelijke vorming tijdens de bachelorfase van de opleiding Medische Wetenschappen (SS = studentships & PP = proefprojecten). Zie tekst voor toelichting.

wetenschappelijke structuur in te stromen (figuur 5). Hierbij zou een keuze voor twee discipline-overstijgende uitstroomprofielen moeten worden aangeboden die ik hier zou willen beschrijven met de termen “medical doctor”, vooral gericht op het worden van praktiserend arts, en “science doctor”, de praktiserend arts die tevens onderzoeker wil worden. Inhoudelijk zou dit kunnen betekenen dat beide groepen in jaar 2 allereerst een uniforme tweeweekse inleidende periode gericht op kennisoverdracht volgen die is gericht op wetenschapsmethodologieën en de relatie wetenschap en maatschappij. Hierop zouden tweeweekse keuzeprojecten kunnen volgen, de enige onderdelen uit C2000 waar nog enigszins aan het *doen* van wetenschap werd gedaan en die nu juist tot mijn schrik geheel uit de recent gepresenteerde plannen voor G2010 verdwenen waren! In deze projecten voert men dan korte klinische of epidemiologische projecten uit die aan (keuze)discipline worden gekoppeld en waarvan het wetenschappelijke karakter in zwaarte kan worden gevarieerd. Een algemene, project-overstijgende opdracht in de laatste week sluit het geheel af, waardoor niet alleen de individuele student kan worden beoordeeld, maar ook de kwaliteit van de diverse keuzeprojecten kan worden bewaakt. Ook tijdens de rest van het jaar zouden deze cohorten bijvoorbeeld tijdens de tutorgroepen bij elkaar kunnen blijven, met voor cohort B geselecteerde, meer wetenschappelijk georiënteerde tutoeren. Aan het eind van jaar 2 vindt dan door de werkgroep van de Junior Scientific Masterclass selectie van studenten voor deelname aan het JSM-traject (cohort C) plaats, vooral bedoeld ter voorbereiding op het MD/PhD-traject waarover direct meer. Jaar 3 verloopt vrijwel parallel aan jaar 2, met dit onderscheid dat er speciale laboratoriumkeuzeprojecten met een zware wetenschappelijke signatuur zullen moeten komen die door de JSM-werkgroep speciaal voor studenten uit cohort C en B worden opgezet of aangewezen. Het is hierbij van groot belang dat de topwetenschappers uit deze faculteit, zowel uit de kliniek als uit de prekliniek, bereid zullen zijn een extra inspanning voor dit deel van de opleiding te leveren.

Ik verzeker u: deze keuze betaalt zich terug! Ten slotte zouden tijdens jaar 2 en 3, zoals ook nu, door de JSM studentships voor het doen van korte wetenschappelijke proefprojecten moeten worden aangeboden, waarbij studenten uit cohort B en C voorrang krijgen en waarvoor, i.t.t. de situatie nu, studietijd zou moeten worden vrijgemaakt.



Figuur 6: Voorstel m.b.t. wetenschappelijke vorming tijdens de masterfase van de opleiding Medische Wetenschappen. Zie tekst voor toelichting.

Deze differentiatie met betrekking tot wetenschappelijke vorming in de bachelorfase, zou in de masterfase moeten worden gecontinueerd (figuur 6). Het standaard masterprogramma lijkt uit een afwisseling van skillslab & kliniek in jaar 4, klinische stages (co-assistentschappen) en wat onderwijs in jaar 5, en een klinische keuzestage en wetenschap in jaar 6 te gaan bestaan. De eerlijkheid gebiedt mij te zeggen dat mij de waarde, c.q. meerwaarde van deze korte periode van wetenschapsbeoefening voor cohort A uit de bachelorfase niet duidelijk is, zeker als het hier voorgestelde programma voor wetenschappelijke vorming in de bachelorfase in G2010 niet zou worden overgenomen. Ook als dit echter wel het geval is, denk ik dat dit eventueel wel kan vervallen voor studenten uit cohort A, maar die discussie zal ik hier niet verder voeren. Wat ik namelijk belangrijker vind en waarvoor ik een lans zou willen breken, is dat studenten uit cohort B (facultatief) en cohort C (verplicht) niet met hun wetenschappelijke stage in jaar 6 *eindigen* maar hiermee in het eerste semester van jaar 4 *beginnen*. In deze periode wordt een definitieve keuze gemaakt met betrekking tot het uitstroomprofiel medical of science doctor. Zij die kiezen voor het laatste traject, gebruiken het keuze-co-assistentschap in het laatste jaar voor een tweede wetenschappelijke stage (of continuering van de eerste). Deze structuur betekent tevens dat studenten die het MD/PhD-programma lopen, en een extra half jaar tijd voor hun onderzoek krijgen. In dit ambitieuze programma krijgen getalenteerde en voor het onderzoek gemotiveerde studenten nu twee extra studie/werkjaren voor het simultaan behalen van hun artsdiploma (normaal drie jaren) en het verkrijgen van de doctorsgraad (normaal vier jaren): ze doen dus in vijf jaar wat standaard minstens zeven jaar duurt. Mijn angst is dat deze grote tijdsdruk tot onvoldoende kwaliteit en/of tot enorme frustraties bij de eens zo gemotiveerde student kan leiden en ik zou daarom deze voor de wetenschap zo cruciale studenten graag wat extra tijd voor het uitvoeren van hun wetenschappelijke project gunnen.

De druk op G2010 is groot, maar het lijkt me goed om, ondanks de tijdsdruk, niet maar hard door te hollen, maar toch even stil te staan en kritisch achterom te kijken welke onderdelen in de wetenschappelijke vorming wellicht beter kunnen worden afgevoerd omdat ze geen meerwaarde hebben en welke tot een betere functionele structuur hervouwen zouden kunnen worden. Daarnaast zou moeten worden overwogen of van de traditionele gedachte met betrekking tot de lengte en duur van co-assistentenschappen afgestapt kan worden om vooral chaperonne voor de wetenschappelijke ambities van een groep excellente studenten te zijn die zich daarmee eerder tot onze toekomstige klinisch-wetenschappelijke leiders kunnen ontploffen. Differentiatie: het is even wennen, maar onder druk leert men de mensen kennen; ik ben benieuwd welke keuzes er in G2010 gemaakt gaan worden en het gaat mij er hierbij niet om mijn zin te krijgen, maar om met elkaar meer zin te geven aan de wetenschappelijke vorming van de medisch student en de wat dit betreft nu tekortkomende student er weer meer zin in te laten krijgen.

Een laatste aspect van onderwijs betreft de oprichting van de studie Levenswetenschappen (Life Sciences), een interfacultaire studie voor studenten met brede interesses voor vakken als biologie, scheikunde, natuurkunde, farmacie en geneeskunde. Zeker ook vanuit de Geneeskunde is een behoefte aan multidisciplinair opgeleide academici, die zowel de "taal" van de medicus als die van de fysicus of chemicus leren spreken om als zodanig vertaler tussen deze toch soms vaak ver van elkaar staande disciplines te kunnen worden. Het is van groot belang dat medici en preklinici uit onze faculteit hierin actief participeren. Aansluitend op deze Life Sciences zal de medische faculteit in een aantal nieuwe masteropleidingen participeren, waaronder twee topmasteropleidingen, de laatste bedoeld voor excellente studenten uit binnen- en buitenland. Bij topmasters horen alleen toponderzoekers die ze gaan opleiden en ook aan die vorm van differentiatie zullen we moeten wennen. Als voorzitter van de topmasteropleidingscommissie "Medical Pharmaceutical Drug Innovation" roep ik allen die reeds zijn aangezocht of nog worden aangezocht, op om mee te werken en dit met enthousiasme te doen, ondanks de toenemende druk van de toch al substantiële onderwijslast van velen. Dit loont wellicht zelfs direct omdat aan het eind van deze opleiding aan alle topstudenten zal worden gevraagd een eigen projectvoorstel te schrijven, waarvan de beste met een - via de instituten - gefinancierd promotieproject bij de begeleider van hun keuze gehonoreerd gaat worden.

3. KIEZEN ONDER DRUK: ONDERZOEK EN GELD UIT BALANS

Kort wil ik nog enkele woorden wijden aan de organisatie en positie van wetenschappelijk onderzoek in Nederland. Onderzoek staat op de politieke agenda als een lastige en vervelende grote kostenpost en is al vaak een makkelijke bezuinigingspost gebleken en dreigt dit vanwege de economische achteruitgang opnieuw te worden. Dit is vreemd als men bedenkt dat Nederland zich maar al te graag als een kenniseconomie etaleert en in het licht van het gegeven dat als de bel in Slochteren uitgeblazen is, we wel eens niet veel meer dan kennis als exportproduct zouden kunnen overhouden. De bodem is echter in zicht en mijns inziens zijn we al door de bodem aan het zakken, zeker daar waar het gaat om financiering van het fundamenteel onderzoek. Men lijkt namelijk te vinden dat onderzoek direct wat moet opleveren en dit geeft de politiek meteen het excuus om de

verantwoordelijkheid voor onderzoeksfinanciering bij het bedrijfsleven neer te leggen. Natuurlijk kan en mag er, waar dit opportuun is, met de industrie worden samengewerkt, maar met name voor het fundamenteel onderzoek, waarbij het “weten” vooropstaat zonder dat maatschappelijke of medische toepassingen direct om de hoek liggen, is dit geen optie. Niet alleen komt hierdoor de veel besproken academische onafhankelijkheid in het geding, maar ontstaat er ook een soort wetenschap die met het Champions League-voetbal te vergelijken is waarbij elk initiatief van de talentvolle speler om een virtuoze beweging te maken, in de kiem wordt gesmoord. Het “target-denken” leidt ertoe dat menige wetenschapper zich genoopt voelt om elke nieuwe vinding die niet direct bruikbaar lijkt, weg te gooien zonder haar een kans te geven uit te rijpen. Hoeveel “kinderen” inmiddels met het badwater zijn verdwenen, durf ik niet te schatten, maar het aantal “wetenschappelijke abortussen” neemt ongetwijfeld sterk toe als deze trend zich voortzet en dat zou toch zeker enkelen onder de politici moeten verontrusten.

Naast deze kritiek op de politiek is er echter ook plaats voor zelfkritiek: de wetenschap zal aan haar imago moeten werken en zich - meer dan voorheen - kwetsbaar moeten opstellen. Blijkbaar is er een beeld van wetenschappers als elitaire, geldverslindende ambtenaren die gewoon maar doen waar ze zin in hebben. Zulke beelden, indrukken ontstaan vanuit een verhouding tussen verwachting en realisatie en de mate waarin de toeschouwer in staat is de waarde van beide in te schatten. Het beeld dat de wetenschap over zichzelf afroept, schept vaak hoge, ik denk onrealistische verwachtingen. Veel nieuwe vindingen, hoe spectaculair soms ook, zijn nog jaren verwijderd van enige en vaak ook nog maar beperkte toepasbaarheid. Wetenschappers maken dit vaak onvoldoende duidelijk en zo ontstaat onbegrip als directe resultaten uitblijven. We moeten meer en beter met de maatschappij over ons onderzoek communiceren, zonder daarbij echter direct op geld uit te zijn of om ons gelijk te halen of onze zin te krijgen. Een ander aspect betreft recente beweringen zoals die over de (illegale) geboorte van een gekloonde baby; een overigens niet geverifieerd feit, dat echter leidt tot een beeld van een onbetrouwbare wetenschap die zich om de mens, maatschappij en ethiek al helemaal geen zorgen maakt. Ik vind dat *echte* wetenschappers zich feller tegen dergelijke ontwikkelingen moeten opstellen en harder moeten optreden tegen hen die afgesproken codes overtreden: deze onderzoekers en diegene die hen ondersteunen, zou men van alle wetenschappelijke gremia en van toegang tot alle onderzoeksfaciliteiten moeten uitsluiten. Dit brengt mij bij het laatste item met betrekking tot het beeld over wetenschappers als van ambtenaren die als zodanig rechten hebben verworven, waarbij bij het doorgroeien naar hogere functies veelal niet prestatie maar automatismen een rol spelen. Tegelijkertijd waren er nauwelijks middelen om goede, jonge mensen te behouden of door te laten stromen naar hogere functies. Er is gelukkig in die mentaliteit al veel aan het veranderen; het werken op basis van starre formatieplannen is verlaten en het instellen van de tenure-trackposities maakt een op kwaliteit en prestatie gebaseerde carrièreontwikkeling mogelijk. Er lijken keuzes gemaakt te gaan worden. Dit alles maakt de geloofwaardigheid van de organisatie die zegt te gaan tot aan de “*grenzen van het weten*” wel weer groter, maar het mag niet bij plannen blijven; disfunctionerende ambtenaren ontslaan kost tijd, lange procedures en veel geld. Ik pleit er daarom voor een oude discussie toch nog maar weer eens op te pakken: de afschaffing van ambtenarenstatus voor het wetenschappelijk personeel; uitdrukkelijk wil ik hierbij opmerken: niet voor het ondersteunend personeel! Het functioneren van alle wetenschappers zou elke vijf jaar kunnen worden geëvalueerd en bij goed functioneren vindt verlenging van de aanstelling met vijf jaar plaats. Bij disfunctioneren krijgt men twee

jaar de kans om de zaak op orde te brengen. Lukt dit, dan start een nieuwe periode van vijf jaar. Lukt dit niet, dan is het “exit”. Uiteraard leidt dit tot de vraag hoe je tot objectieve maatstaven komt om wetenschap en wetenschappers te beoordelen. Mijns inziens is dit een zwak excuus van hen die het ergste vrezen. Zoals ik middels een persiflage aan het eind van mijn betoog zal illustreren, denk ik dat hiervoor nauwelijks ingewikkelde rapporten en uitgebreide analyses en visitaties nodig zijn.

Terug naar de financiering van onderzoek. Goed onderzoek is de basis voor goede medische zorg en goed onderwijs. En terwijl wij als universiteiten aan kwaliteit en imago werken, hoop ik dat Den Haag dit onderkent en het wetenschappelijk onderwijs en onderzoek weer meer zal gaan zien als een investering in plaats van een last(en)post. Tot die tijd zal binnen universiteiten moeten worden geroeid met de riemen die we hebben en het doet mij bijzonder deugd dat onze decaan recentelijk helder en duidelijk heeft uitgesproken dat hij van plan is met facultaire gelden vooral fundamenteel onderzoek te stimuleren. Wat betreft de Celbiologie weet ik ook dat hij het in dezen niet bij woorden laat en daarvoor ben ik, en ik meen hier ook namens de hele Celbiologie te kunnen spreken, hem buitengewoon erkentelijk.

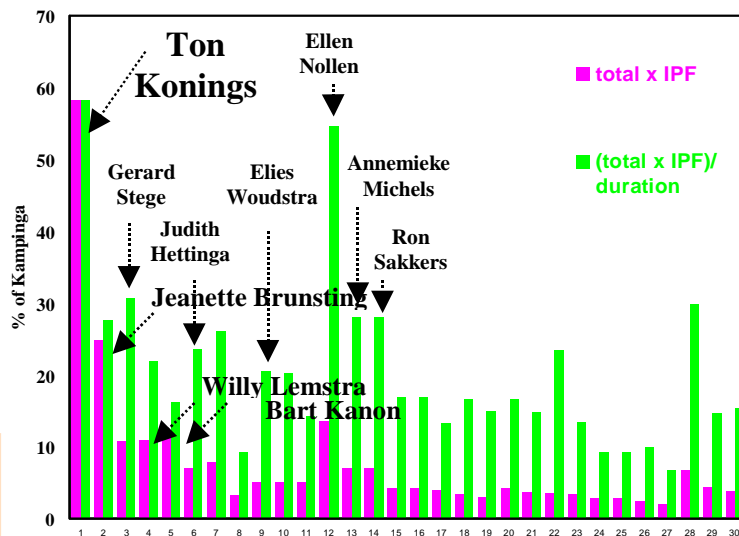
4. KIEZEN ONDER DRUK: HOE KAN IK U BEDANKEN?

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren,

Ik sta hier weliswaar alleen, maar ik kwam hier niet alleen. Uiteraard ben ik dank verschuldigd aan het College van Bestuur van deze Universiteit, de Faculteit der Medische Wetenschappen en het Academisch Ziekenhuis in Groningen voor het in mij gestelde vertrouwen. Met uw beslissing om mij te benoemen, heeft u gekozen voor iemand die de prekliniek en met name het moleculair-celbiologisch onderzoek en onderwijs een plaats binnen de Medische Wetenschappen wil geven en ik ben vol vertrouwen dit met uw steun samen met de andere celbiologen tot een succes te maken.

Hoe kan ik u bedanken? Het is onmogelijk iedereen bij naam te noemen. Ik besloot daarom een rapport te maken met een impact-evaluatie, waarvan u hier het eindresultaat ziet. In dit rapport heb ik al mijn wetenschappelijke publicaties verzameld en met welke mensen ik deze heb gepubliceerd. Om een relatieve impact te berekenen, heb ik vervolgens de impactfactor van het tijdschrift (lees de kwaliteit en reikwijdte) in de analyse verwerkt en verder gecorrigeerd voor het aantal jaren van samenwerking met de desbetreffende collega. Onleesbaar en niet te volgen uiteraard, zoals vaak met dergelijke rapporten. Ik zal u daarom even wat resultaten tonen. De simpele optelsom van welke collega hoeveel met mij heeft gepubliceerd, laat duidelijk de grote impact van één persoon zien. Nu zeggen aantallen volgens de kenners niet zo veel en zou je moeten corrigeren voor kwaliteit: dat geeft een beter beeld. Behalve voor een enkeling verandert er echter niet zo veel. En het resultaat van dit alles is, niet verrassend, zoals meestal met dit soort rapporten voorspelbaar (zie figuur 7).

Mijn wetenschappelijke vorming is het meest bepaald door Ton Konings bij wie ik in 1982 als student biologie binnenkwam die, na een min of meer mislukt doctoraal onderwerp bij deze subfaculteit, enorm onder druk stond en die er aan dacht te kiezen om



Figuur 7: “Impact”-analyse op basis van het percentage (co)auteurschappen op publicaties met H.H. Kampinga gecorrigeerd voor de impactfactoren van die publicaties (paars) en daarbij rekening houdend met de duur van de samenwerking (groen). Zie tekst voor toelichting.

verantwoordelijkheden meer op mijn bordje leggen, hetgeen ook wel eens tot wat conflicten heeft geleid. Ik ben Ton erkentelijk voor de ruimte die ik kreeg en met name voor de kans om moleculair-celbiologisch onderzoek te kunnen opzetten, terwijl hij zich bezighield met het opzetten van translationeel onderzoek in en voor de Radiotherapie. Ik denk dat uiteindelijk die keuze het mogelijk heeft gemaakt om als volwaardig partner in de Celbiologie te kunnen participeren en daarnaast het door hem gelegde fundament voor translationeel radiobiologisch onderzoek in samenwerking met de Radiotherapie onder leiding van Rob Coppes uit te kunnen bouwen.

Beste Rob, je hebt een uitdagende maar lastige taak. Ik geniet elke dag van jouw enthousiasme, je tomeloze inzet, je wijze van begeleiden van mensen en je geweldige collegialiteit en hoop dat we nog lang met Ody Sibon “onze club” mogen leiden en begeleiden. Ody, mijn keuze om jou en je vliegen uit Amerika naar Groningen over te vliegen vind ik nog steeds een van de beste uit mijn carrière. Het fundamentele onderzoek naar de mechanismen van reacties van cellen op DNA-beschadigingen heeft daarmee een nieuw en veelbelovend gezicht gekregen. Ik ben ervan overtuigd dat je de beloftes waar zult maken en we blijven kiezen voor kwaliteit, niet kwantiteit, ongeacht de druk van buitenaf!

Terug naar de analyse: evenmin verrassend is welke mensen o.a. direct op de lijst na Ton Konings volgen: Jeannette Brunsting, Willy Lemstra, Bart Kanon. Als analisten alledrie minstens even lang als ikzelf werkzaam bij onze groep. Jullie impact op mij en mijn waardering voor jullie is overigens veel groter dan deze cijfers doen vermoeden: voor mij zijn jullie het hart van onze sectie!

Impact hangt uiteraard ook af van de tijd van blootstelling en een korte maar heftige gebeurtenis heeft vaak een relatief groot effect. Wanneer ik een dergelijke analyse doorvoer, verschijnt een beeld dat ik opnieuw ook zonder deze analyse had kunnen voorspellen. Ik wil de verschillende promovendi die ik heb mogen begeleiden, danken voor de vruchtbare samenwerking. Zonder de anderen hierbij tekort te doen, wil ik hierbij speciaal de namen van Ellen Nollen en Annemieke Michels noemen: het is mede aan hen te danken dat ons werk aan Heat Shock Proteins een zo succesvolle onderzoekslijn is geworden.

met de studie te stoppen. Met mijn directe begeleider en Tons promovendus Jos Jorritsma als co-chaperonne, liet Ton Konings mij tot bloei komen. Hij had vertrouwen in mijn wetenschappelijk kunnen, o.a. leidend tot een aanstelling als universitair docent in zijn groep, zonder dat ik ergens eerst als postdoc had gewerkt. Doordat Ton veel last had van een tanende gezondheid, moest hij eerder dan prettig voor hem was en niet altijd wenselijk voor mij, sommige taken en

Veel van deze activiteiten, deze uitschieters zijn mede mogelijk gemaakt door een grote middengroep, dat wil zeggen alle anderen die in de Radiopathologie, Radiobiologie en later Straling & Stress Celbiologie werkzaam zijn of waren. Mensen die het voorwerk of soms het vuile werk hebben opgeknapt. Zonder al die namen hier zichtbaar te maken: jullie zijn door mij gezien en ik ben jullie grote dank verschuldigd! Ditzelfde geldt voor vele collega's in de Celbiologie en collega's binnen en buiten de faculteit. A special word of thanks also to my colleagues and collaborators from abroad, in particular Joe Roti Roti, Olivier Bensaude, and my best friend in science: Ekkehard Dikomey.

Impact is echter niet alleen in output uit te drukken. De getoonde analyse blijkt dus niet alleen voorspelbaar, maar is ook nog eens ten dele onvolledig. Ben Szabo, voormalig hoofd van de Radiotherapie, wil ik bedanken voor zijn support tijdens onze overgang van de Stralingswetenschappen naar de Celbiologie. Zijn menselijke wijze van leidinggeven heeft diepe indruk op me gemaakt en ik heb in dezen veel van hem geleerd. Dick Hoekstra, mijn inleider vandaag, voor mij het ultieme voorbeeld van een excellente disciplinegroepsvoorzitter; ruimte, back-up en feedback. De vaak spontaan ontstane gesprekken op Dicks kamer zijn voor mij heel waardevol en ik hoop dat we nog vele bruggen zullen slaan, niet omdat het moet maar wanneer het een meerwaarde heeft.

Mijn dank gaat verder ook uit naar allen met wie ik heb mogen werken aan diverse onderwijstaken en naar allen die de randvoorwaarden hebben gecreëerd om mij met plezier en voldoende middelen mijn werk te laten doen (subsiediegevers, bestuurders, beheerders en ook schoonmakers, portiers en vele anderen bij de diverse facilitaire diensten).

Kiezen is moeilijk, want we hebben het zo druk. En soms bekruipt mij het gevoel dat ik ze te weinig zie, mijn vrienden en familie. Maar als we bij elkaar zijn, is het intens en heeft het grote impact. Ik hoef jullie hier niet te noemen: jullie weten het en jullie zijn me alles waard! Toch kan ik het niet nalaten u mijn 'idolen' Sarah, Sjoert, Vera en Samuel hier even te noemen. Het was voor mij een heel bijzonder uur: zij waren er en hebben een uur lang hun mond gehouden! Mijn idolen, die zorgen voor "leven" thuis, waar jij Paulien met rust, aandacht, gezelligheid, de benodigde rem en relativering mij steeds weer laat weten waar het in het leven uiteindelijk echt om draait!

Ik hoop in de afgelopen 45 minuten iets van mijn fascinatie voor de cel, de kleinste eenheid van leven, te hebben kunnen overbrengen. Bovenop het genot over die kennis die wij hierover hebben en zullen mogen verzamelen, brengt dit regelmatig ook nog iets anders in mij boven: stille verwondering. Verwondering, zoals mij die ook bewoog toen ik met Paulien, zwanger van Sarah, in 1987 aan de rand van de Grand Canyon stond, waar een kruis een openluchtkerkje markeerde. Hier ontstond een stelling, die ook in mijn proefschrift te vinden is, niet gebaseerd op kennis of bewijs, maar op een overweldigend gevoel. Een stelling, die ik destijds meteen doorbelde aan mijn ouders en waarvan ik weet dat zij hem prachtig vonden en die uiting gaf aan de wijze waarop zij mij met liefde hadden opgevoed en in het leven hadden begeleid. Helaas mogen zij vandaag niet meer meemaken. Daarom draag ik deze rede aan hen op en sluit ik met die stelling af:

Evolutie OK,
maar door een
groots Creator



*Voor:
Sjoert Kampinga & Giny
Kampinga-van der Deen*

Ik heb gezegd.

5. KIEZEN ONDER DRUK: LITERATUUR

1. Ritossa F.M., A new puffing pattern induced by a temperature shock and DNA in *Drosophila*. *Experientia* **18** (1962) 571-573.
2. Tissières A, Mitchell H.K., and Tracy V.M., Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*. *Journal of Molecular Biology* **84** (1974) 389-398.
3. Hartl F.U., Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature* **381** (1996) 571-580.
4. Nollen E.A.A., Salomons F.A., Brunsting J.F., Want J.J.L. van der, Sibon O.C.M., and Kampinga H.H., Dynamic changes in the localization of thermally unfolded nuclear proteins associated with chaperone dependent protection. *Proceedings of the National Academy of Science - U.S.A.* **98** (2001) 12038-12043.
5. Zoghbi H.Y., and Orr H.T., Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annual Reviews in Neuroscience* **23** (2002) 217-247.
6. Warrick J.M., Chan H.Y., Gray-Board G.L., Chai Y., Paulson H.L., Bonini N.M., Suppression of polyglutamine-mediated neurodegeneration in *Drosophila* by the molecular chaperone HSP70. *Nature Genetics* **23** (1999) 425-428.
7. Jäättelä M., Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Experimental Cell Research* **248** (1999) 30-43.
8. Sibon O.C.M., Kelkar A., Lemstra W., Theurkauf W.E., DNA-replication/DNA-damage-dependent centrosome inactivation in *Drosophila* embryos. *Nature Cell Biology* **2** (2000) 90-95.
9. Hut R., Lemstra W., Blaauw E.H., van Cappellen G.W.A., Kampinga H.H., and Sibon O.C.M., Centrosomes split in the presence of impaired DNA integrity during mitosis. *Molecular Biology of the Cell*, 2003, in press.
10. Doxsey S., Duplicating dangerously: linking centrosome duplication and aneuploidy. *Molecular Cell* **3** (2002) 439-440.
11. Anscher M.S., Kong F.M., Marks L.B., Bentel G.C., Jirtle R.L., Changes in plasma transforming growth factor beta during radiotherapy and the risk of symptomatic radiation-induced pneumonitis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, and Physics* **37** (1997) 253-258.

